

ANEMIA PADA GAGAL GINJAL KRONIK

Pranawa

Seksi Ginjal dan Hipertensi

Lab-UPF Penyakit Dalam

FK Unair-RSUD Dr. Sutomo,

Surabaya

RINGKASAN

Anemia hampir selalu menyertai gagal ginjal kronik dan banyak faktor terbukti sebagai penyebab terjadinya anemia tersebut. Akhir-akhir ini, menurunnya kadar eritropoietin dianggap sebagai penyebab utama anemia. Pemakaian eritropoietin rekombinan dilaporkan memberikan hasil dan harapan yang baik. Disamping menaikkan HB, kualitas hidup penderita juga diperbaiki. Hipertensi merupakan efek samping yang paling sering ditemukan, umumnya dapat diatasi dengan penambahan obat anti hipertensi. Sayangnya, eritropoietin rekombinan relatif masih mahal sehingga belum dapat dijangkau oleh kebanyakan penderita.

PENDAHULUAN

Fungsi ginjal adalah ikut mengatur agar volume dan kadar bahan dalam cairan ekstraseluler tetap dalam batas normal. Hal ini dicapai dengan cara :

1. Mengatur pengeluaran sisa metabolisme dan mempertahankan bahan yang berguna
2. Mengatur keseimbangan cairan, elektrolit dan asam-basa tubuh. Disamping itu ginjal juga berperan dalam pengaturan tekanan darah, eritropoesis, metabolisme vitamin D dan beberapa fungsi endokrin yang lain.

Pada Gagal Ginjal Kronik (GGK) dimana telah terjadi kerusakan menetap jaringan ginjal semua fungsi tersebut akan terganggu.

Anemia hampir selalu dijumpai pada penderita GGK, kecuali pada penderita GGK karena ginjal polikistik. Hanya 3% penderita yang menjalani hemodialisis mempunyai hemoglobin normal dan 25% memerlukan transfusi berulang. Penurunan hematokrit sudah mulai nampak pada klirens kreatinin 30-35 ml/menit.

PATOFISIOLOGI ANEMIA PADA GAGAL GINJAL

Dikenal 4 mekanisme yang dikemukakan sebagai penyebab anemia pada GGK, yaitu:

1. Defisiensi eritropoietin (Epo)
2. Pemendekan panjang hidup eritrosit

3. Metabolit toksik yang merupakan inhibitor eritropoesis
4. Kecenderungan berdarah karena trombopati

Secara patofisiologik digambarkan pada Gambar 1.

Defisiensi Epo merupakan penyebab utama anemia pada GJK.

Dalam keadaan normal 90% Epo diproduksi ginjal dan hanya 10% diproduksi hati.

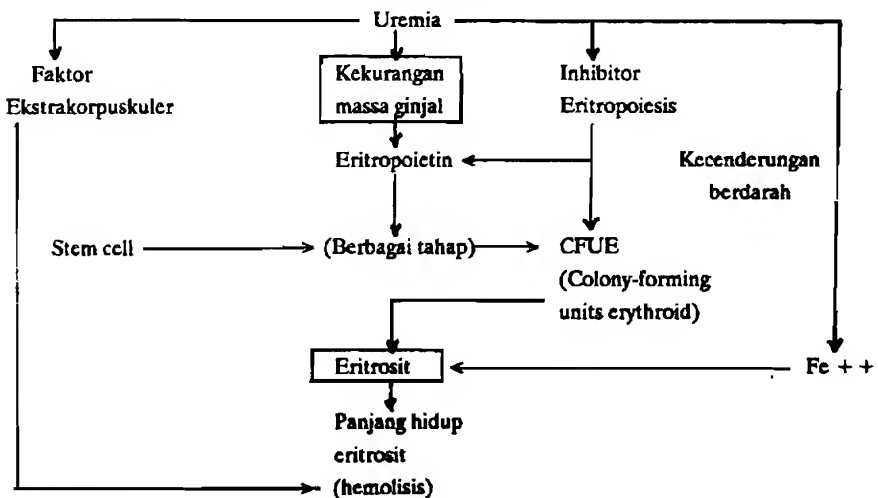
Keadaan hipoxia merupakan rangsangan untuk peningkatan pembentukan Epo.

Epo mempengaruhi produksi eritrosit dengan merangsang proliferasi, diferensiasi dan maturasi prekursor eritroid.

Disamping itu masih banyak faktor lain yang juga ikut berperan dalam timbulnya anemia pada GJK, yaitu :

1. Gangguan Eritropoesis
 - defisiensi Epo
 - defisiensi Fe
 - defisiensi asam folat
 - inhibitor uremik
 - hiperparatiroid
 - intoksikasi aluminium
2. Pemendekan umur eritrosit
 - hemolisis
 - hipersplenisme
 - transfusi berulang
3. Kehilangan darah
 - perdarahan karena trombopati
 - prosedur hemodialisis

Gambar 1 : Patofisiologi Anemia pada Gagal Ginjal Kronik (Cordova, 1991)



EVALUASI DIAGNOSIS ANEMIA PADA GJK

Pemeriksaan awal berupa anamnesa yang cermat, pemeriksaan fisik serta pemeriksaan darah rutin dan hapusan darah selalu harus dilakukan.

Kecuali ada komplikasi lain lazimnya secara morfologis didapatkan gambaran anemia normositik-normokromik serta kadang-kadang didapatkan sel burr. Retikulosit biasanya menurun.

Sejak digunakannya eritropoietin manusia rekombinan (rHuEpo), pemeriksaan ferritin, transferin dan saturasi merupakan pemeriksaan yang seharusnya dilakukan. Ferritin merupakan parameter yang baik untuk menilai cadangan besi tubuh. Demikian pula pemeriksaan terhadap penyebab anemia yang lain pada GJK seperti asam folat, vitamin B12, hiperparatiroid, intoksikasi Aluminium perlu diantisipasi.

PENGOBATAN

Sebelum dikenal rHuEpo secara tradisional pengobatan Anemia pada GJK meliputi :

Preparat Fe

Pada umumnya absorpsi besi dari saluran cerna masih tetap baik, sehingga pemberian Fe per oral cukup memadai. Pemberian preparat Fe parenteral dapat menyebabkan siderosis jaringan.

Asam folat

Asam folat diberikan 1mg/hari pada penderita GJK dengan hemodialisis, untuk suplemen karena kehilangan asam folat waktu hemodialisis.

Steroid anabolik

Pemberian steroid anabolik disamping berpengaruh langsung pada sumsum tulang juga merangsang produksi Epo lewat hati dan jaringan ginjal yang masih sisa.

Diantara steroid anabolik, nandrolone decanoate merupakan preparat yang sering dipakai. Pengobatan diberikan paling sedikit 6 bulan, dengan dosis 100-200 mg im sekali seminggu.

Kerugian penggunaan obat ini adalah timbulnya virilisasi, gangguan faal hati dan beberapa efek samping yang lain.

Transfusi darah

Transfusi eritrosit hanya diberikan jika timbul gejala hipoxia jaringan . Resiko yang dapat timbul adalah

- penularan hepatitis B dan C
- penularan AIDS
- sensitisasi jika dilakukan translantasi
- supresi eritroid pada sumsum tulang
- hemosiderosis

Dialisis

Hemodialisis(HD) maupun Peritoneal dialisis(PD) yang adekuat dapat memperbaiki lama hidup eritrosit, sehingga dapat mempertahankan hematokrit pada tingkat yang lebih baik dibanding tanpa dialisis. Sedangkan Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD) dibanding terhadap HD mempunyai efek yang lebih baik dalam mempertahankan hematokrit.

Eritropoietin manusia rekombinan

Adanya hormon yang berpengaruh pada eritropoesis pada manusia yang tinggal ditempat ketinggian pertama kali dikemukakan oleh Carnot dan De Frande tahun 1906. Kemudian baru setelah 1950 Reissman, Erslev dan Stohlmann dapat memastikan bahwa Epo merupakan hormon yang mempunyai peranan besar dalam eritropoesis. Selanjutnya Jacobson berhasil menunjukkan bahwa Epo berasal dari ginjal. Miyake adalah sarjana yang pertama kali berhasil melakukan isolasi Epo dari urine pada tahun 1977. Sejak itu penelitian terhadap Epo maju dengan pesat dan 1983 diketemukan gen Epo. 1984 dan 1985 rHuEpo mulai dicobakan pada binatang dan akhir 1985 pertama kali dilakukan uji klinis pada penderita GGK yang menjalani HD.

Seleksi penderita

Pengobatan anemia dengan rHuEpo dapat diberikan pada penderita GGK yang menjalani HD maupun CAPD. Pemberiannya dimulai setelah keadaan stabil serta telah terkendalinya gejala uremia, kelebihan cairan dan hipertensi.

Pada penderita yang belum menjalani dialisis dapat pula diberikan dan dimulai jika hematokrit dibawah 30%.

Pengobatan dengan rHuEpo seyogyanya hanya boleh dimulai setelah semua penyebab anemia kecuali defisiensi Epo disingkirkan, terutama defisiensi Fe, asam folat, vitamin B12, dan adanya perdarahan.

"The Renal Association of Great Britain" memakai kriteria sebagai berikut :

1. Hemoglobin dibawah 8 g/dl
2. Penderita memerlukan transfusi berkala
3. Anemia yang memperberat angina atau payah jantung
4. Anemia yang membahayakan jiwa serta berhubungan dengan gangguan fungsi tubuh.
5. Penderita dimana transfusi harus dihindarkan untuk mengurangi sensitisasi pada waktu tranplantasi

Dosis dan cara pemberian.

Dosis awal yang diberikan 50-150unit/kgBB 3kali/minggu. Setelah hematokrit mencapai 33-38%, dilanjutkan dosis pemeliharaan 25-100 unit/kgBB 3kali/minggu. Dosis ini dapat disesuaikan menurut perkembangan setelah terapi dimulai.

Beberapa peneliti melaporkan penggunaan pada dosis yang lebih rendah dan masih tetap efektif.

Pemberian subcutan dibandingkan intravena memberi hasil yang lebih baik sehingga dosis subcutan dapat lebih kecil dibandingkan dosis intravena. Hal ini disebabkan konsentrasi dalam plasma dapat lebih panjang.

Tempat suntikan subcutan di paha menunjukkan absorpsi yang lebih baik dibanding pada pemberian dilengan atau perut.

Manfaat pemberian rHuEpo

Disamping manfaat karena perbaikan anemia, rHuEpo ternyata dilaporkan pula dapat memberi keuntungan yang lain diantaranya adalah

- perbaikan perasaan "enak"
- kemampuan fisik meningkat
- nafsu makan meningkat
- kemampuan seksual membaik
- perbaikan hemostasis

Tidak kalah pula pentingnya adalah berkurangnya kebutuhan transfusi dengan segala resikonya.

Efek samping

Pada umumnya pemberian dapat ditoleransi tubuh dengan baik. Kadang timbul gejala seperti "flu" beberapa saat setelah pemberian obat.

1. Defisiensi Fe.

Merupakan komplikasi yang sering terjadi sebagai akibat peningkatan produksi eritrosit dimana dibutuhkan Fe. Penderita dengan feritin kurang dari 50 ng/ml dan saturasi transferin < 20% harus diberikan terlebih dahulu preparat Fe sebelum dimulai pengobatan. Demikian pula untuk menjaga respon pengobatan agar tetap baik, defisiensi Fe harus segera dikoreksi. Pemeriksaan hematokrit dan retikulosit dilakukan tiap minggu. Sedangkan pemeriksaan ferritin dan saturasi transferin tiap 2 minggu.

2. Hipertensi.

Tekanan darah meningkat pada 30-50% penderita. Pada 32% penderita hipertensi terdapat 32% yang memerlukan pengobatan lebih agresif. Sedangkan pada penderita yang normotensi terdapat kenaikan tekanan diastolik 10 mmHg, dimana sepertiganya memerlukan terapi. Walaupun jarang dapat pula terjadi krisis hipertensi disertai kejang-kejang.

3. Trombosis.

Dilaporkan terjadinya peningkatan jumlah kasus thrombosis pada akses vaskuler dan dialiser pada pemberian rHuEpo. Diduga disamping peningkatan hematokrit terdapat pula perbaikan fungsi trombosit yang memudahkan timbulnya trombosis.

Resistensi terhadap pengobatan rHuEpo.

Resistensi terhadap pengobatan hanya terjadi pada 3% kasus. Hal ini terjadi mungkin disebabkan adanya defisiensi Fe, defisiensi folat, adanya proses inflamasi, intoksikasi aluminium atau hiperparatiroid.

BEBERAPA DATA DARI UNIT HEMODIALISIS LAB-UPF PENYAKIT DALAM FK UNAIR - RSUD DR SUTOMO.

Tabel 1. JUMLAH PENDERITA HEMODIALISIS TAHUN 1990-1991 DI UNIT HEMODIALISIS RSUD DR. SUTOMO SURABAYA

Tahun	Pria	Wanita	Jumlah
1990	51	29	80
1991	90	21	111

Tabel 2. JUMLAH TINDAKAN HEMODIALISIS TAHUN 1990-1991 DI UNIT HEMODIALISIS RSUD DR. SUTOMO

	1990			1991		
	Askes	Non-Askes	Jumlah	Askes	Non-Askes	Jumlah
Januari	170	26	196	218	24	242
Februari	133	22	155	194	26	220
Maret	142	24	166	221	27	250*
April	146	21	167	229	29	259*
Mei	170	25	195	244	27	271
Juni	164	17	181	227	29	256
Juli	145	19	164	259	34	293
Agustus	168	32	203*	224	45	269
September	177	23	200	215	39	254
Oktober	178	22	200	223	36	259
November	189	26	217*	229	29	260*
Desember	212	25	237	264	46	310
Jumlah	1994	282	2281	2747	391	3145

*) Ditambah penderita Gratis

Tabel 3. PENYAKIT DASAR PENDERITA YANG MENJALANI HEMODIALISIS DI UNIT HEMODIALISIS RSUD DR. SUTOMO SEPTEMBER 1992

Penyakit	Kasus
Batu ginjal/saluran kemih/Infeksi	19
Hipertensi	10
"Glomerulonefritis"	9
Diabetes mellitus	6
Ginjal polistik	1
Gagal Ginjal Kronik kauss (?)	5
Jumlah	50

Tabel 4. JUMLAH TRANSFUSI PADA PENDERITA HEMODIALISIS DI UNIT HEMODIALISIS RSUD DR. SUTOMO 1990-1991

Jumlah darah	1990 (kasus)	1991 (kasus)
1-5 labu	22	28
6-10 labu	6	7
11-15 labu	1	1
15-20 labu	-	1
Jumlah	29	37

Selama tahun 1991-1992 baru 6 penderita di Unit Hemodialisis RSUD Dr. Sutomo yang pernah mendapat rHuEpo.

4 orang menghentikan pengobatan pada bulan ke 3 karena alasan biaya. Seorang menghentikan pengobatan masih pada bulan pertama dengan alasan yang sama.

Saat ini hanya satu orang yang mendapat rHuEpo.

Hasil belum dapat dilaporkan mengingat ketidak teraturan pengobatan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Brown CB. Recombinant Human Erythropoietin in the Treatment of Anemia of Chronic Renal Failure: an Interview. *Erythropoiesis* 1992,3:18.
2. Cordova HR, Benabe JE, Martinez-Maldonado M. Clinical Manifestations and Complications of the Uremic state. In Jacobson HR, Striker GE, Saulo Klahr (eds): *The Principles and Practice of Nephrology*. BC Decker Inc. Philadelphia-Hamilton, 1991:690.
3. de Wardener HE. Introduction to Renal Function and some Theoretical Considerations Concerned in Testing its Integrity. In de Wardener HE (ed): *The Kidney an Outline of Normal and Abnormal Function*. ELBS/Churchil Livingstone. Singapura, 1985:35.
4. Eschbach JW. The Anemia of Chronic Renal Failure: Pathophysiology and the Effect of Recombinant Erythropoietin. *Kidney International* 1989,35:134.
5. Horl WH. Optimal Route of Administration of Erythropoietin in Chronic Renal Failure Patients: Intravenous versus Subcutaneous. *Acta Haematologica* 1992,87(suppl 1):16.
6. Sidabutar RP, Suhardjono, Sukadis I, Sumardjono. Eritropoietin Rekombinan Manusia pada Penderita Gagal Ginjal Kronik dan Pengalaman di Jakarta. *Symposium Eritropoietin, Suatu Era Baru dalam Penanganan Gagal Ginjal Kronik*. Jakarta, 1991.
7. Steven ME, Summerfield GP, Hall AA, Beck CA, Harding AJ, Cove-Smith JR, Paterson AD. Cost Benefits of Low Dose Subcutaneous Erythropoietin in Patients with Anemia of End Stage Renal Disease. *BMJ* 1992,304:474.
8. Stivelman JC. Anemia in Uremia. In Glasscock (ed): *Current Therapy in Nephrology and Hypertention*. Mosby-Year Book Inc. St. Louis, 1992:341.
9. Zanjani ED, Ascencao JL. Erythropoietin. *Transfusion* 1989,29:46.